

Биполярное расстройство: темная и светлая стороны силы

Биполярное расстройство (БР) считается одним из наиболее сложных психических расстройств в клинической практике, представляющим серьезные трудности как в диагностике, так и в лечении. Распознать БР иногда непросто даже опытному специалисту, поэтому от момента первого обращения пациента к психиатру до постановки правильного диагноза может пройти не один месяц или даже не один год. Еще более серьезную проблему составляет лечение БР, которое должно учитывать купирование и предотвращение депрессивной и маниакальной фаз заболевания. Успех терапии зависит от правильности выбора препарата или комбинации лекарственных средств, своевременности их назначения и отмены и т.д. Поэтому неудивительно, что проблема БР всегда находится в фокусе внимания психиатров на специализированных научно-практических конференциях. Не стал исключением Второй симпозиум центральной Европы по неврологии, нейрохирургии и психиатрии «Карпаты», проходивший 5-7 мая в с. Изки Закарпатской области. О современных подходах к диагностике и терапии БР участникам конференции рассказал доцент кафедры психосоматики и психотерапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий Центром психосоматики и депрессий Универсальной клиники «Обериг», кандидат медицинских наук Сергей Александрович Маляров.



С.А. Маляров

Клиническая картина и дифференциальная диагностика

Докладчик напомнил, что БР проявляется периодическим появлением аффективных нарушений разной полярности (мании/гипомании, депрессии и смешанных состояний) с периодами интермиссии, которая иногда может быть очень кратковременной.

В зависимости от клинических проявлений принято выделять два основных типа БР. При БР I типа в клинической картине наблюдаются развернутые маниакальные состояния, приводящие к социальной декомпенсации. У таких больных диагноз БР I типа первично выставляется как раз в период мании. В противоположной фазе болезни у больных можно отметить преобладание меланхолических признаков. При этом типе болезни аффективные эпизоды достаточно очерчены и имеют продолжительность в среднем 4-6 мес. При II типе вместо типичных маниакальных эпизодов имеют место гипоманиакальные состояния, относительно кратковременные (2-4 недели) и не нарушающие социальную адаптацию. Соответственно, пациент поступает в поле зрения врача в период депрессии, а диагноз БР II типа выставляется на основании ретроспективной оценки наличия гипоманиакальных состояний в анамнезе. Предположительная распространенность БР I типа составляет 0,5-1% в общей популяции, II типа — 4-5%. Заслуживает внимания тот факт, что при БР II типа риск суицидальных попыток значительно выше, чем при БР I типа (35 и 19% соответственно).

Пациенты с БР I типа, как правило, попадают в поле зрения психиатра в состоянии мании, которое часто требует госпитализации. В некоторых случаях необходима дифференциальная диагностика с шизофренией и шизоаффективным расстройством. Докладчик подчеркнул, что для мании в структуре БР (без психотических симптомов) характерно приподнятое настроение, не соответствующее реальным обстоятельствам жизни больного, которое может варьировать от беззаботной веселости до почти неконтролируемого возбуждения. Оно сопровождается повышенной энергичностью, говорливостью, снижением потребности во сне. В то же время пациент испытывает затруднения с концентрацией внимания, часто имеет место значительная рассеянность. Самооценка в период мании завышена вплоть до идей величия и чрезмерной самоуверенности. Утрата социальной адекватности влечет за собой поведение, характеризующееся безрассудностью, рискованностью, неуместностью и несоответствием характеру больного. Основным отличием мании от гипомании является социальная дезадаптация, часто приводящая к госпитализации больного.

При БР II типа пациент обращается за помощью практически всегда в фазе депрессии. Это вполне логично, ведь в фазе гипомании пациент чувствует себя превосходно, а его поведение обычно находится в социально допустимых рамках. Основная проблема заключается в том, что депрессивный эпизод у больного БР врачи часто принимают за униполярную депрессию. Так, согласно исследованию R.M. Hirschfeld и соавт. (2003) в 69% случаев БР при первичном обращении пациента к психиатру был установлен неправильный диагноз. Чаще всего была ошибочно диагностирована униполярная депрессия (60%), а в остальных случаях — тревожное расстройство, шизофрения, пограничное или антисоциальное расстройство личности, злоупотребление алкоголем или другими

психоактивными веществами, шизоаффективное расстройство. Примерно у 35% пациентов с БР II типа до установления правильного диагноза проходит более 10 лет после первого обращения к врачу. В свою очередь, неправильная диагностика приводит к назначению неадекватного лечения, поскольку принципы терапии депрессивного расстройства и БР существенно отличаются.

Ошибочный диагноз униполярной депрессии у пациента с БР влечет за собой назначение на неадекватно длительный срок антидепрессантов, а это может привести к утяжелению течения биполярного аффективного расстройства с формированием трудно поддающейся лечению учащения цикличности.

Докладчик подчеркнул, что не выраженность клинической симптоматики текущего аффективного эпизода, а частота смены фаз является наиболее важным прогностическим критерием в терапии БР. Четыре и более аффективных эпизодов в год с соответствующим сокращением периодов интермиссии считается вариантом неблагоприятного течения БР, устойчивым к терапии.

Столь поздняя диагностика БР II типа обусловлена прежде всего трудностями ретроспективного распознавания симптомов гипомании, поэтому у пациента с депрессией врач должен целенаправленно искать их в анамнезе. Для этого больного следует тщательно расспросить о наличии в прошлом периодов беспричинного подъема настроения, чрезмерного повышения активности, раздражительности в сочетании с повышенной энергичностью и двигательным беспокойством, снижении потребности во сне, чрезмерной говорливостью и отвлекаемостью.

Характерной чертой биполярной депрессии является высокая частота коморбидных тревожных расстройств (панические приступы, генерализованная тревога, обсессивно-компульсивное расстройство), а также соматических симптомов, в частности вегетативной дисфункции. Нередко при БР отмечаются смешанные состояния, когда депрессивная симптоматика сопровождается отдельными маниакальными симптомами (повышенная раздражительность, выраженное беспокойство, инсомния, нестерпимое половое возбуждение, истероидная манерность и др.).

Следует учитывать, что в 2/3 случаев БР впервые проявляется депрессией в раннем подростковом возрасте вслед за непродолжительными периодами повышенной активности или гипомании, трудноотличимыми от обычных в этом возрасте живости и активности. В то же время униполярная депрессия манифестирует преимущественно после 20 лет.

Не стоит забывать и о том, что для БР II типа характерна склонность к злоупотреблению и формированию зависимости к психоактивным веществам, а также терапевтическая резистентность к стандартным схемам лечения (отсутствие положительной реакции на литий и др.).

Существенно увеличить выявляемость БР II типа позволяет использование опросников и шкал самооценки. Так, во французском исследовании EPIDEP с использованием специально разработанного опросника для ретроспективного выявления гипомании распространенность БР среди депрессивных больных увеличилась почти вдвое — с 22 до 40%.

Лечение

В лечении БР можно выделить три основные фазы: активная (купирование острого состояния); продолжающаяся/поддерживающая (достижение полной асимптоматичности и предотвращение обострения текущего эпизода); профилактическая (предупреждение последующих эпизодов).

Основной задачей терапии острого маниакального состояния является быстрая редукция психомоторного возбуждения, нормализация поведения и сна. Для этого используют стабилизаторы настроения, в частности препараты лития и антиконвульсанты с нормотимической активностью (вальпроаты, карбамазепин), а также атипичные антипсихотики. При выборе препарата следует учитывать его эффективность при различных клинических вариантах заболевания, время достижения терапевтического эффекта и спектр побочного действия.

Докладчик отметил, что препараты лития эффективны в основном при «классической» эйфорической мании, которая встречается сегодня достаточно редко. При наличии признаков смешанного состояния, частой смены фаз, сопутствующем употреблении психоактивных веществ, наличии психотической симптоматики в текущем эпизоде литий часто оказывается неэффективным.

В большинстве случаев острого маниакального эпизода у пациента с БР оптимальным выбором является вальпроевая кислота (Депакин). Применение данного препарата позволяет не только купировать симптомы мании, но и снизить выраженность обсессивно-компульсивной симптоматики и ряда психотических симптомов. Еще одним преимуществом вальпроатов перед другими нормотимиками является время формирования терапевтической реакции, которое составляет 3-10 дней по сравнению с 6-22 днями у препаратов лития и 8-15 днями у карбамазепина. Кроме того, на фоне терапии вальпроатами достоверно выше вероятность положительного ответа на терапию в сравнении с литием и карбамазепином (50-71% vs 30-45% и 26-45% соответственно). И наконец, в пользу вальпроевой кислоты свидетельствует профиль безопасности. Депакин не обладает нефротоксичностью как литий, а также не вызывает снижения когнитивных функций, которое наблюдается у препаратов лития и карбамазепина.

Таким образом, наиболее быстрое среди нормотимиков достижение терапевтического эффекта, высокие показатели эффективности и относительно благоприятный профиль безопасности позволяют считать Депакин препаратом первого выбора в терапии острого маниакального состояния.

Комбинированное назначение Депакина и лития рекомендуют при недостаточной эффективности монотерапии.

В некоторых случаях мании к стабилизатору настроения рекомендуют добавить атипичный антипсихотик (оланзапин, рисперидон, кветиапин и др.), а иногда их применяют в монотерапии. В отдельных особо тяжелых случаях мании на непродолжительное время можно дополнительно назначить бензодиазепин.

В лечении депрессивного эпизода также применяют нормотимики (литий, ламотриджин, вальпроаты) и атипичные антипсихотики, к которым можно добавлять антидепрессанты с относительно низким риском инверсии фазы (бупропион, некоторые ингибиторы

обратного захвата серотонина). Но докладчик отметил, что вопреки распространенной практике и современным рекомендациям в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства дополнительной эффективности антидепрессантов при добавлении к нормотимикам при биполярной депрессии. В то же время достоверно известно о повышении частоты смены фаз даже после краткосрочного применения антидепрессантов, особенно трициклических, у таких больных. Поэтому применение антидепрессантов в сочетании с нормотимиками можно считать оправданным только в случае тяжелой биполярной депрессии, а при облегчении состояния пациента, что может занять от пары недель до нескольких месяцев, антидепрессант следует отменять, так как не существует никаких доказательных данных о профилактической эффективности антидепрессантов при БР. Более того, если этого не сделать вовремя, можно спровоцировать развитие противоположной фазы заболевания (инверсия) — мании/гипомании. Трициклические антидепрессанты пациентам с биполярной депрессией вообще не рекомендованы из-за высокого риска инверсии фазы.

Назначение Депакина, несмотря на отсутствие доказанного самостоятельного антидепрессивного эффекта, оправдано и в депрессивной фазе БР, которая практически всегда сопровождается тревожными расстройствами. Этот препарат может оборвать начинающуюся депрессивную фазу без назначения антидепрессантов за счет купирования компонента тревоги.

Определенную роль в лечении биполярной депрессии играют атипичные антипсихотические препараты (кветиапин, оланзапин и др.). Их подбирают индивидуально с учетом переносимости.

Считается, что частая смена фаз является неблагоприятным прогностическим фактором, поэтому одной из основных целей лечения БР признано предотвращение последующих эпизодов.

Вальпроаты высокоэффективны в профилактическом лечении при БР.

Так, L. Gyulai и соавт. (2003) пациентов с БР, находящихся в состоянии ремиссии, разделили на три группы для получения Депакина, лития и плацебо. За 6 мес наблюдения частота срыва ремиссии в группе Депакина составила 6,4% и была достоверно ниже, чем в группах сравнения (9,9 и 16% соответственно).

Препараты лития и атипичные антипсихотики успешно дополняют вальпроаты в профилактической терапии БР. В исследовании BALANCE было показано, что при назначении комбинации двух стабилизаторов настроения (вальпроата и лития) вероятность предотвращения последующего эпизода в течение двух лет была существенно выше, чем при назначении каждого из них в режиме монотерапии. Поэтому по возможности рекомендуется проводить комбинированную профилактическую терапию БР.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Депакін*



Показання

Дорослі та діти.¹⁻⁵ У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для:

- лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;
- лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).

Діти.³ Профілактика повторних нападів після однієї або більше фебрильних судом відповідно до критеріїв ускладнених фебрильних судом, коли переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна.

Спосіб застосування та дози:

- немовлята та діти до 12 років: 30 мг/кг (переваги при застосуванні слід надавати сиропу, оральному розчину та гранулам пролонгованої дії)
- діти (від 12 до 18 років) та дорослі: 20 – 30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати таблеткам, таблеткам пролонгованої дії та гранулам пролонгованої дії)

Протипоказання:

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, або будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами. Печінкова порфірія. Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Діти віком до 6 років та з масою тіла більше 17 кг (тільки для Депакін в таблетках у зв'язку з ризиком потрапляння таблетки у дихальні шляхи при ковтанні.)

Побічні дії:

Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок та сечовидільних шляхів, шкіри та підшкірної клітковини, судинні розлади, метаболічні та аліментарні розлади, розлади з боку імунної системи, гепатобіліарні розлади, розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз, психічні розлади, вродженні, сімейні та генетичні розлади.

Особливості використання у жінок та дітей:**

Діти, які зазнають впливу вальпроату внутрішньоутробно, мають високий ризик виникнення серйозних порушень розвитку (до 30-40% дітей) та/або вроджених вад розвитку (приблизно у 11% дітей). Вальпроат не слід призначати вагітним, жінкам дітородного віку та дівчатам, крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування. Лікування вальпроатом повинно здійснюватися під контролем лікаря, який має досвід у лікуванні епілепсії та біполярних розладів. Необхідно ретельно зважувати користь від лікування вальпроатом і ризики при першому призначенні вальпроату, при регулярних переглядах лікування, коли дівчинка досягає статевої зрілості і коли жінка планує вагітність або завагітніла. Лікар повинен переконатися, що всі пацієнтки були поінформовані і розуміють: ризики, пов'язані із застосуванням вальпроату під час вагітності; необхідність використання ефективної контрацепції; необхідність регулярного перегляду лікування; необхідність негайної консультації, якщо жінка планує вагітність або завагітніла.

* В Україні представлені наступні форми випуску препарату Депакін: Депакін Хроно® 300 мг, Депакін Хроно® 500 мг, Депакін® (сироп), Депакін® Ентерік 300, Депакін® 400.

** Інформаційний лист – звернення до лікарів «Лікарські засоби, що містять вальпроат: ризик вроджених вад та вад розвитку у дітей, які зазнають впливу вальпроату внутрішньоутробно» http://www.dec.gov.ua/site/files/farmakonaglyad/lust_zaster/37.pdf

1. Депакін Хроно® 300 мг (таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії). Наказ МОЗ України від 30.08.2011 №542, Р.П. №UA/10298/01/01;
2. Депакін Хроно® 500 мг (таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії). Наказ МОЗ України від 10.10.2014 №715, Р.П. №UA/10118/01/01;
3. Депакін® Ентерік 300 мг (таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні). Наказ МОЗ України від 30.03.2015 №182, Р.П. №UA/2598/02/01 (Наказ МОЗ № 2 від 03.01.2015);
4. Депакін® (сироп, 57,64 мг/мл). Наказ МОЗ України від 21.05.2015 №297, Р.П. №UA/3817/01/01;
5. Депакін® 400 мг (ліофілізат для розчину для ін'єкцій). Наказ МОЗ України від 05.12.2014 №939, Р.П. №UA/10138/01/01.

Інформація про лікарський засіб для публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціальних тематичних семінарах, конференціях симпозіумах з медичної практики.

Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.